

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2021.4.10

兽用中药提取物发展与管理研究

顾进华¹, 毕昊容², 张莉³, 高光^{1*}

(1. 中国兽医药品监察所, 北京 100081; 2. 江苏省兽药饲料质量检验所, 南京 210036; 3. 安徽省兽药饲料监察所, 合肥 340111)

[收稿日期] 2020-00-00 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2021) 04-0069-05 [中图分类号] S851.66

[摘要] 深入剖析了兽用中药提取物的作用、定位, 研究其发展与管理中存在的问题, 为破解“以购代产”难题, 维护中兽药健康有序发展, 提出广泛建立标准, 探索生产、管理新模式, 发展配方颗粒, 推动兽用中药提取物创新发展。

[关键词] 兽用中药提取物; 中兽药; 管理; 发展

Research on the Development and Management of Veterinary Chinese Medicine Extract

GU Jin-Hua¹, BI Hao-Rong², ZHANG Li³, GAO Guang^{1*}

(1. China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081; 2. Jiangsu Testing Institute of Veterinary Drug and Feed, Nanjing 210036, China;

3. Anhui Provincial Institute of Veterinary Drug and Feed Control, Hefei 340111, China)

Corresponding author: GAO Guang, E-mail: gaogg2000@sina.com

Abstract: This paper analyzes the function and location of veterinary Chinese medicine extract, Study the problems in its development and management, In order to solve the problem of “replacing production with purchase”, and maintain the healthy and orderly development of veterinary Chinese medicine, It is suggest, establish the standard widely, explore new mode of production and management, developing formula granules, Promote innovation for veterinary Chinese medicine extract.

Key words: veterinary Chinese medicine extract; veterinary Chinese medicine; management; development

中药提取物是从植、动物中制得的挥发油、油脂、有效部位和有效成分。中药提取物古已有之, 乳香、没药、蓖麻油等, 就是通过传统的药材生产和炮制加工技术制得的。

现代中药提取、分离、纯化技术促进中药提取物的快速发展。目前, 中药提取物在亚洲、欧洲得

到比较广泛的应用。日本、东南亚国家和地区开展中药提取物的研究比较早, 我国医药和畜牧兽医领域也都对中药提取物进行了多年的研究探索。

中药提取物具有开发投入较少、技术含量高、产品附加值大等优势 and 特点^[1]。系统地研究和应用兽用中药提取物, 对于节约动、植物资源、保障动

作者简介: 顾进华, 研究员, 从事兽药技术管理与研究。

通讯作者: 高光。E-mail: gaogg2000@sina.com

物健康养殖、降低兽药生产成本都具有重要意义。

1 基本概念

按国家药典规定,提取物包括以水或醇为溶剂经提取制成的流浸膏、浸膏或干浸膏、含有一类或数类有效成分的有效部位和含量达到 90% 以上的单一有效成分^[2,3]。一般认为,有效部位是指当一味中药或复方中药提取物中的一类或几类化学成分的含量达到总提取物的 50% 以上,而且这一类或几类已知化学成分被认为是有效成分,该一类或几类成分的混合物即被认为是有效部位。

1.1 分类 按不同药用价值和提取分离程度可分为:全成分提取物类,如大黄浸膏、甘草流浸膏、黄芩提取物等;有效部位类,如人参茎叶总皂苷、广藿香油、丹参酮提取物等;单体化合物类,如青蒿素、薄荷脑、黄藤素、穿心莲内酯等。也有按复合提取物、单体提取物、植物油脂、浸膏与流浸膏剂来分类的。

1.2 生产技术与方法 中药提取物的生产技术包括提取、浓缩、精制、分离、干燥等。提取方法包括:煎煮法、渗漉法、浸渍法、回流法、水蒸气蒸馏法、超临界流体提取法、半仿生提取法、超声提取法等;浓缩方法包括:减压蒸发、常压浓缩、薄膜蒸发、多效蒸发等;精制方法包括:水提醇沉法、醇提水沉法、酸沉法、吸附澄清法、大孔吸附树脂吸附法、盐析法、透析法等;分离方法包括:沉降、离心、过滤等;干燥方法包括:烘干法、减压干燥法、喷雾干燥法、沸腾干燥法、冷冻干燥法、微波干燥法、红外线干燥法等。

2 兽用中药提取物应用与管理

2.1 作用与定位 中药提取是对中药材的深度炮制和加工,中药提取物可以看作是中药的特殊炮制品,是特殊形式的中药饮片。与中药炮制品类似,中药提取物既可以直接入处方配伍或单独使用,也可以作为原料进一步加工为制剂。在特定条件下,中药提取物具备原料、制剂、中间体等不同的角色定位。

由植物提取加工得到的“乳香、没药、血竭”药材,可供中兽医临证配伍或者新制剂研发配伍使

用,而“蓖麻油”按照“功能主治”可以直接口服给药;“浸膏与流浸膏”本身是制剂,但也可以作为原料用于生产制剂,如用“甘草流浸膏”生产甘草浸膏、用“刺五加浸膏”生产刺五加片;上世纪 90 年代始,兽用中药提取物的生产形成一定规模,作为中间体存在的兽用中药提取物,已有少数建立了国家标准,如“银黄提取物注射液”的“金银花提取物”和“黄芩提取物”。

2.2 生产管理 我国对兽用中药提取物的生产实行 GMP 管理,要求已有兽药国家标准的中药提取物按品种验收,并允许此类中药提取物可以在市场流通。在兽用中药注射剂、口服液、颗粒的制备过程中,以“中间产品”存在的中药提取物,其生产设施须与相应的制剂车间同时验收。

中药提取生产是一项专业性强、设备要求高的工种,随着社会化分工精细化、专业化发展,我国已经出现专门的规模化中药提取物生产企业。为满足部分中药制剂生产企业直接使用购进的中药提取物投料生产的需求,我国曾在 2008 年 - 2010 年期间试行过兽用中药提取物委托加工生产模式,但由于技术标准问题以及不同生产企业诉求不一致,该模式没有继续施行。其后,农业农村部放开兽药企业集团内部调剂中药提取物方式生产中兽药制剂,并将相关中药提取物调剂纳入兽药产品批准文号申请统一管理^[4]。

2.3 标准管理 我国较早就制定了兽用中药提取物国家标准。1978 年版《兽药规范》和 1990 年版《中国兽药典》刊载“大黄流浸膏、甘草流浸膏、甘草浸膏、当归流浸膏、远志流浸膏、姜流浸膏、益母草流浸膏、颠茄流浸膏、颠茄浸膏”等。2010 年《中国兽药典》采用“植物油脂及提取物”单列的形式,新增收载人参茎叶总皂苷、丹参酮提取物、茵陈提取物、三七总皂苷、当归流浸膏、黄芩提取物、大黄浸膏、连翘提取物、黄藤素等 16 个中药提取物品种^[5]。

中药提取物组分复杂,特征图谱或指纹图谱是控制中药提取物质量稳定性的有效手段,部分提取物将某一单体含量作为质量判定指标。

3 植物提取物与中药提取物

目前,植物提取物在医药、化工、兽药、饲料等行业的应用都相当广泛,提取物行业已经是一个以中药提取物为核心,包容了源自于世界各地植物的提取物的现代产业^[6]。

我国医药部门对中药提取物进行管理经历了一段探索过程,曾经采用批准文号管理^[7]、允许部分中药提取物委托加工^[8]等办法,目前实施的是备案管理,即针对中成药国家药品标准处方项下载明,且具有单独国家药品标准的中药提取物,将提取物生产企业和使用企业绑定在一起备案,凡生产或使用上述中药提取物的企业,都必须在全省(区、市)食品药品监督管理局备案^[9,10]。允许使用企业从相关制药企业外购,也鼓励企业自建提取车间,提高生产的标准化。医药部门的经验为兽用中药提取物的管理提供了重要借鉴。

自我国 2018 年决定停止生产、进口、经营、使用部分药物饲料添加剂,明确除中药以外的促生长类药物饲料添加剂品种全面退出后,饲料和养殖行业对天然植物为原料的提取物申报新饲料添加剂的需求不断增加。2019 年,农业农村部改革和完善了新饲料添加剂产品审批制度,适度放宽了分析检测和评价材料要求^[11]。目前,共有 117 种天然植物可以直接作为饲料原料使用,包括经过水提或醇提的粗提取物^[12]。

虽然植物提取物与中药提取物大多是源于天然植物,但二者在应用和管理上存在较大差别,见表 1。

表 1 植物提取物与中药提取物应用与管理异同

Tab 1 Similarities and differences in application and management of plant extract and Chinese medicine extract

类别	应用	管理
植物提取物	化工原料、颜料;化妆品、色素、食品添加剂;保健品、饮料、日用品原料	按各行业要求进行管理
	饲料及添加剂原料	目录管理
中药提取物	药用	品种注册、备案生产
	兽药、药物饲料添加剂	品种注册、集团内调剂生产

要注意防止将植物提取物(如饲料添加剂)混为中药提取物(如药物饲料添加剂)应用的问题。

4 发展兽用中药提取物的思考

4.1 广泛建立中药提取物标准 按生产需要,将制剂配制的中间品固化为新的提取物,从博落回提取物散、紫锥菊口服液、杨树花口服液、鱼腥草注射液等兽用中药单味制剂入手,按口服、注射不同等级,制定单味制剂提取物标准,再逐步发展到制定混合煎煮提取物标准。也可发挥中兽医相关社会团体和行业协力量,制订相关团体标准。

将标准化的中药提取物作为中药制剂原料管理,为中药提取物委托生产或市场流通提供质量保证。提炼总结中药提取物的药效药性,为更多的中药制剂和新药研发做好原料准备。

在标准项目中明确植物基源,对有效成分、指标成分进行定量或定性分析,采用特征图谱、指纹图谱控制质量优劣,并对限量物质检查做出要求。加强高纯度提取物残留与耐药性风险研究,研究制定必要的动物源性食品中的残留限量标准和检测方法。采取有效的质量控制和风险评估手段,保障兽用中药提取物的质量与安全。

4.2 采用委托加工、备案管理模式 在兽用中药提取物标准不断建立的基础上,通过委托加工、备案或注册管理等方法,将兽用中药提取物纳入兽药质量全过程监管体系,实现中药提取物的市场局部流通目标。

中药提取物的专业化、规模化生产,是新形势下社会化生产分工协作的需要,能有效避免资源浪费、降低成本,委托加工不失为保障中药提取物质量稳定的重要手段。

美国、欧盟、日本都建立了原料药备案管理制度,对所提交的原料药注册文件均不进行单独的行政审批,而是存档备查,在有关药品制剂上市申请审查过程中作为必要的技术资料进行技术审评^[13]。可以与我国医药部门一样对中药提取物实行备案管理。

4.3 创新中药制剂生产模式 开展直接采用提取物投料与药材投料制剂的药效对比研究,对于工艺

变更前后药效没有明显差异的品种,制定提取物投料替代方案,将部分中药制剂处方中的“饮片”修订/增补为“中药提取物”,允许特定的成方制剂可以从中药提取物投料开始生产,建立新的中药制剂生产工艺规程,创新中药制剂生产模式。

以中药提取物作为中药制剂的直接原料,可以抓住整个中药生产过程的关键,实现中药提取物的全流通。应该鼓励用中药标准提取物复配研发新药,适度放宽与植物提取物同源的中药提取物审批条件,在评价资料要求方面,采信国内外权威机构出具的评价报告、权威刊物公开发表的文献等资料,作为评价产品有效性、安全性的依据。

4.4 发展中药配方颗粒 兽用中药提取物的质量标准没有收载临床“功能主治”部分,作为原料使用的兽用中药提取物只能用于制剂生产,还不能像药材一般用于临床配伍,单方提取物在兽医临床的使用还是空白。

中药配方颗粒是以中医药的理论为指导,将单味中药饮片按照标准炮制规范,采用机械化生产,经现代制药工艺提取、分离、浓缩、干燥、制粒、封装而成的一种具有统一剂量、统一质量标准的可用于直接配方的颗粒性中药。我国医用中药配方颗粒已经取得很多成熟经验,大量临床观察结果表明,中药配方颗粒疗效显著,性味、归经、功效与传统汤剂相比基本一致,甚至要优于传统汤剂。日本的汉方制剂研究也表明,浸膏粉与汤剂的指标成分相当接近,日本汉方制药协会 1987 年制定了《医疗用汉方浸膏制剂的生产管理和品质管理基准》^[14](汉方 GMP),一般经由浸膏制成颗粒剂。日本市场上颗粒剂占比达 90% 以上^[15]。

启动兽用中药配方颗粒研究工作,确定中药提取物的给药途径、功能与主治,不仅为提取物制备制剂提供临床依据,也可以为畜牧水产养殖和宠物诊疗临床配伍应用,以及饲料添加应用提供极大便利。

4.5 制定符合兽用中药提取物特点的注册分类标准 根据中兽医理论,结合现代畜禽水产健康养殖需求,充分论证拟修订的“中兽药、天然药物分类及

注册资料要求”涉及兽用中药提取物的规定,以制定出符合中兽医整体观和辨证施治规律的新型中兽药注册分类标准,更加科学地指导和支持中兽药新药研发和中兽医诊疗技术创新。

兽用中药提取物发展问题涉及到原料生产、标准制定、生产管理及模式创新等多个方面,要破解兽用中药提取物发展难题,解决“以购代产”等问题,必须秉持系统思维,提出整体性解决方案,保障中药提取物生产、购买、使用的合法性,从而进一步提高中药制剂生产效率,在畜禽水产养殖中更好地推动中药的应用,保障养殖业健康发展。

参考文献:

- [1] 丛骆骆,吴彬,张建武,邵明立. 中药提取物标准管理的思路与对策研究[J]. 中国新药杂志,2015,24(21):2405-2409.
Cong L L, Wu B, Zhang J W, Shao M L. Thinking and strategy on standard management of traditional Chinese medicine extracts [J]. Chinese Journal of New Drugs 2015,24(21):2405-2409
- [2] 国家药典委员会.《中华人民共和国药典》2015 年版[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015.6.
Commission of Chinese Pharmacopoeia. Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2015[S] Beijing: China Medical Science Press, 2015.6
- [3] 中国兽药典委员会.《中华人民共和国兽药典》2015 年版[S]. 北京:中国农业出版社,2016.9.
Commission of Chinese Veterinary Pharmacopoeia. Veterinary Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2015[M] Beijing: China Agriculture Press, 2016.9
- [4] 农业农村部公告第 263 号.将中药提取物调剂纳入兽药产品批准文号申请统一审查[Z],2020 年 1 月 20 日
- [5] 顾进华,段文龙,胡元亮,《中华人民共和国兽药典》(2010 年版)二部解读[J]. 中国兽药杂志,2011,45(9):4-9.
Gu J H, Duan W L, Hu Y Y. Unscramble Commission of Chinese Veterinary Pharmacopoeia. Veterinary Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2010 II [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug,2011,45(9):4-9.
- [6] 曾建国.我国植物提取物行业科技发展现状、问题及建议[J]. 中草药,2006,37(1):2-12.
Zeng J G. Development with questions and suggestions for medicinal plant extract industry in China[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs,2006,37(1):2-12.
- [7] 张永文.对实施批准文号管理的中药饮片和提取物的现状分

- 析[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化. 2014, 16(05)
- Zhang Y W. Administration Status Quo Analysis of Implementing Approval Document of Decoction Pieces and Extracts of Chinese Medicine[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica - World Science and Technology. 2014, 16(05)
- [8] 国家食品药品监督管理局. 关于加强中药前处理和提取监督管理工作的通知(国药监安[2002]84号)[Z]. 2002年3月16日
- [9] 国家食品药品监督管理总局. 《关于加强中药生产中提取和提取物监督管理的通知(发布中药提取物备案管理实施细则)》(食药监药化监[2014]135号)[Z]. 2014年7月29日
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 《关于落实中药提取和提取物监督管理有关规定的公告》(2015年第286号)[Z]. 2015年12月31日
- [11] 农业农村部公告第226号. 修订《新饲料添加剂申报材料要求》[Z]. 2019年11月4日
- [12] 印遇龙, 杨哲. 天然植物替代饲用促生长抗生素的研究与展望[J]. 饲料工业. 2020. 41(24):1-7.
- Yin Y L, Yang Z. Research and prospect of natural plant substitute for antibiotic growth promoters in feed[J]. Feed Industry. 2020. 41(24):1-7
- [13] 张建树. 中药提取物及其制剂注册管理研究[J]. 中国中药杂志. 2013. 38(10):1627-1630.
- ZHANG J W. Study on registration administration of extracts of traditional Chinese medicine and its preparation[J]. China Journal of Chinese Materia Medica. 2013. 38(10):1627-1630
- [14] 日本汉方制药协会. 医疗用汉方浸膏制剂的生产管理和品质管理基准[S]. 1987.
- [15] 杨平, 林丹, 宋菊, 等. 日本汉方制剂及其特点与中药新药研究的思考[J]. 中草药. 2018. 49(9):1985-1989
- Yang P, Lin D, Song J, et al. Characteristics of Japanese Kampo preparations and thoughts on studies of new Chinese materia medica[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs. 2018. 49(9):1985-1989.

(编辑:陈希)